






SUSTAINED RELEASE COMPOUND UNIT PHARMACEUTICAL

Patent number: JP62000009
Publication date: 1987-01-06
Inventor: FUKUI MUNEO; TOMURO KOJI; MASUYAMA SHIGERU; KAJIYAMA TOKUJI; HIKOSAKA TAMIO; ARIGA MASAYOSHI; SOEISHI YOSHIKI; HIGUCHI SABURO
Applicant: YAMANOUCHI PHARMA CO LTD
Classification:
- international: A61K9/16
- european: A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/20K2
Application number: JP19860049451 19860306
Priority number(s): JP19850046180 19850308

Also published as:

 EP0194838 (A)
 US4772475 (A)
 ES8800041 (A)
 EP0194838 (A)
 EP0194838 (B)

Report a data error he

Abstract of JP62000009

PURPOSE: The titled highly safe and effective pharmaceutical obtained by adding an elution inhibitor to a mixture containing a physiologically active substance and a specific amount or more of a unit-forming material, e.g. crystalline cellulose, etc., granulating the resultant mixture and forming the resultant granular material into a capsule or tablet. **CONSTITUTION:** The titled pharmaceutical, consisting of a granular material obtained by adding an elution inhibitor, e.g. an aqueous suspension of a water-insoluble high polymer such as methacrylic acid ethyl acrylate copolymer to a mixture of a physiologically active substance, particularly 5-[2[2-(0-ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide-hydrochloride, i.e. YM-12617 and $\geq 50\text{wt}\%$, particularly $\geq 70\text{wt}\%$, based on the unit, unit-forming material, preferably crystalline cellulose and granulating the resultant mixture in individual unit pharmaceutical and capable of slowly releasing the physiologically active substance without disintegrating the granular material in the digestive tracts.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BLANK PAGE

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-72129

(24) (44) 公告日 平成7年(1995)8月2日

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/16

識別記号

K

片内整理番号

P I

技術表示箇所

発明の数1(全10頁)

(21) 出願番号	特願昭61-49451	(71) 出願人	999999999 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	昭和61年(1986)3月6日	(72) 発明者	福井 宗夫 静岡県藤枝市南駿河台5-13-14
(65) 公開番号	特開昭62-9	(72) 発明者	戸室 光司 静岡県静岡市駿川3-5-8 サンハイツ 駿川205
(43) 公開日	昭和62年(1987)1月6日	(72) 発明者	増山 茂 静岡県焼津市中根新田525
(31) 優先権主張番号	特願昭60-46180	(72) 発明者	梶山 繁司 静岡県焼津市三ヶ名1506-6
(32) 優先日	昭60(1985)3月8日	(72) 発明者	彦坂 民夫 静岡県藤枝市瀬戸3-18-8
(33) 優先権主張国	日本(JP)	(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外1名)
		審査官	星野 紹英

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持続放出性複合単位製剤

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 個々の単位製剤が、生体活性物質と単位中の重量比率で50%以上の結晶セルロースの混合物にアクリル酸系重合体、共重合体及びセルロース誘導体から選択される一種又は二種以上の溶出制御剤を加え造粒して得られる粒状物（粒子）よりなり、その粒状物は消化管内において実質的に崩壊しないが、生体活性物質が徐々に放出される医薬用の持続放出性の個々の単位製剤もしくは複合単位製剤。

【請求項2】 溶出制御剤が水不溶性高分子物質の水懸濁液、水性乳化液または水含有有機溶媒溶液である特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

【請求項3】 水不溶性高分子物質がメタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマーまたはエチルセルロースである特許請求の範囲第(2)項記載の製剤。

2

【請求項4】 溶出制御剤が水である特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

【請求項5】 単位成形物質が結晶セルロースであり、溶出制御剤が水不溶性高分子物質の水懸濁液、水性乳化液または水含有有機溶媒溶液である特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

【請求項6】 水不溶性高分子物質がメタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマーまたはエチルセルロースである特許請求の範囲第(5)項記載の製剤。

【請求項7】 生体活性物質が5-〔2-〔2-(O-エトキシフェノキシ)エチルアミノ〕プロピル〕-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・ハイドロクロリド (YM-12617と記す)である特許請求の範囲第(1)～(6)項いずれか一項記載の製剤。

【請求項8】 個々の単位が直径0.1～1.5mmの大きさの粒

(2)

特公平7-72129

3

状物である特許請求の範囲第(1)～(7)項いずれか一項記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

この発明は、新規で安全性が高く、有効な経口医薬用持続放出性複合単位製剤に関する。

さらに詳しくは、本発明は個々の単位が、生理活性物質と単位成形物質の混合物に溶出制御剤(このものは結合剤の役目もする)を加え造粒して得られる粒状物よりなり、その粒状物(粒子)は消化管内において実質的に崩壊しないが、生理活性物質が徐々に放出される医薬用の持続放出性の個々の単位製剤もしくは複合単位製剤に関する。

(発明が解決しようとする問題点)

徐放性製剤を生体に適用するとき、製剤側及び生体側の要因により、個体内あるいは個体間の変動を生じることが多い。生体側の要因の一つに消化管内薬物移動時間(gastro intestinal transit time)の変動が挙げられるが、これを克服する最善剤型として複合単位製剤(multiple-units preparation)が知られている(例えばH.Bechgaard and G.H.Nielsen, Drug Design, Ind. pharm., 4, 53 (1978))。錠剤、硬カプセル剤などの固形製剤が消化管内で崩壊して、多数の個々の単位(マイクロカプセル、マイクロファイバーなど)を形成し、これらの単位から活性物質が持続的に溶出するタイプの製剤である。

従来、徐放性の複合単位製剤の活性物質含有の個々の単位(マイクロカプセル、マイクロファイバーなど)を得るために種々の材料そして種々の製剤法が知られている。

例えば材料としてワックスや脂質、水不溶性の高分子物質、イオン交換樹脂などが知られている。また製造方法としては主剤と他の材料とで粒子を造りその上に例えば腸溶性のコーティングをするというように繁雑で長い工程を要する場合が多く、製造コストの点あるいは製品の溶出特性などの品質再現性などの点でしばしば問題となることがあった。

また消化管において容易に破壊されない構造を形成するものとして結晶セルロース(旧称「微結晶性セルロース」)が知られており、例えば結晶セルロースを製剤重量の約10～40%程度使用した製剤例が知られている(特公昭45-5275)。この製剤例(主剤BTDG)においては、持続性となっているが、放出時間の一層の延長には腸溶性被覆が必要とされている。そして消化管内において容易に破壊されない構造との記載があるが、実際には結晶セルロースの量が10～40%程度であると強度の点で充分でないことが知られている。また主剤の持続放出性の点でもこの程度の使用量であると一般に充分でない。

さらに特開昭58-92619号公報には「経口用放出調整複合単位製剤」の発明が記載されているが、そこに述べら

4

れている「コア」はかなり複雑な方法で製造され、持続放出性を得るため腸溶性物質でコーティングがほどこされている。またこのものは胃の中では崩壊しないが、小腸においてはコーティングが侵食されると共にコア自体も崩壊するように崩壊促進剤などを加えて作られている。

(問題を解決するための手段)

本発明者等は腸溶性物質によるコーティングをほとんどすることなく、溶出速度を自由に制御でき、溶出挙動の再現性が良好で、簡便に製造できる経口の持続放出性の複合単位製剤について鋭意研究を重ねた結果、生理活性物質と単位中の重量比率で50%以上の単位成形物質の混合物に溶出制御剤を加えて通常の方法で粒状物(活性物質含有単位)を製し、この粒状物をカプセルに充填してカプセル剤とするか或は通常の方法で錠剤とすることにより持続放出性のすぐれた経口剤が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明の上記粒状物(活性物質含有単位)は、水は浸透するが、消化管内において実質的に崩壊しない(殆んど崩壊しないか或は少くとも数時間以上崩壊しない)特性を有している。また、物理的強度が高いので、圧縮錠剤化によっても個々の単位が殆んど破壊されることがない。また、粒状物(活性物質含有単位)の製造の際に、腸溶性物質の種類やその配合量を適宜調節することにより、希望する溶出特性をもつ粒状物を得ることが出来る。

本発明で用いられる単位成形物質として好適なものは結晶セルロースである。このほかキチン、キトサンも使用できる。これら単位成形物質の使用量は単位中の重量比率で50%以上であり、70%以上が好適である。

また、本発明で用いる溶出制御剤としては水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体、またエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタレート(HFACP)、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート(HFMC-AS)等のセルロース誘導体が用いられる。これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば市販品としてオイドラギットL300-55(メタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマー水性懸濁液)、オイドラギットE300(アクリル酸エチルエステル・メタクリル酸メチルエステル・コポリマー水性懸濁液)、アクアコートECD-30(エチルセルロース水性懸濁液)などがあり、これらは溶出制御剤としてそのまま或は必要により水で希釈して使用できる。また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)や上記エチルセルロースは水性ゲルとしても用いられる。さらにこれら水不溶性高分子物質は水をベースとした有機溶媒との混合溶媒の溶媒系としても用いられる。

なお、水それ自体も溶出制御剤として使用しうる。即ち結晶セルロースは水を加えることにより粒状物とすることが出来る。

(3)

特公平7-72129

5

溶出制御剤の使用量は特に制限はないが、湿式造粒に適した量を使用すればよい。溶出制御剤（水性液状物としての）の濃度も特に制限はないが、例えば水不溶性高分子物質は配合比率が高い場合、生理活性物質の放出がおそくなるので、目的に応じて使用量（水性液状物としての）と濃度を適宜調整すればよい。なお、通常結合剤として用いられる水溶性高分子物質例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルピロリドン（PVP）などを溶出制御剤として用いることは差支えない。本発明では、活性物質の溶出速度を制御するため、粒状物（活性物質含有単位）の製造に際し、高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）または腸溶性高分子物質を添加することがある。これらの添加は、生理活性物質が、所謂微囊医薬品の場合に有効である。高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩 またはアルカリ金属塩としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどがあげられる。また、腸溶性高分子物質としては、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMC-P）、メタクリル酸・メタクリル酸メチルエステルコポリマー（オイドラギットLS）などが挙げられる。これらも配合量は通常1〜15%である。なお、ハロゲン化アルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属例えば塩化ナトリウム、塩化カルシウム等も同様の目的で用いることができる。上記メタクリル酸・メタクリル酸メチルエステルコポリマーなどの腸溶性高分子物質を用いる場合は、PEG6000、ツイーン80（Tween 80）、トリアセチン等を可塑剤として用いてもよい。使用量は、高分子物質（固形分）に対して10〜15%である。

上記の如く、生理活性物質の放出性は結合剤の種類、高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）や腸溶性高分子物質の配合量を加減することによってコントロールできるが、活性物質の性質によっては、活性物質自体の疎水化処理を行うことにより放出を遅延することもできる。疎水化処理はワックスなどを用いて、例えばスプレーコーティング法により活性物質をマイクロカプセル化することによって実施される。ワックスとしては例えば硬化ヒマシ油の加水素添加糖物油などを挙げることができる。

本発明で使用する生理活性物質は特に限定されない。後記試験例および実施例では活性物質として水に対する溶解度が比較的低い（0.3〜0.5%程度）化合物5-〔2-〔2-（O-エトキシフエノキシ）エチルアミノ〕プロピル〕-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・ハイドロクロリド（以下YM-12617と略記する）を用いたが、本発明においては溶解度の高い化合物も勿論使用できる。

YM-12617は α 遮断作用を示し、高血圧、心不全、下部尿路疾患等の治療に用いられる。

本発明の持続放出性の個々の単位は、生理活性物質、単

6

位成形物質及び必要に応じて高級脂肪酸のアルカリ土類金属塩（またはアルカリ金属塩）や腸溶性高分子物質を混合する。この際目的に応じて適宜使用される添加剤、例えば増量剤、着色剤等を加えることもできる。得られた混合物に溶出制御剤、即ち既述の溶出制御剤として挙げた各種物質の水性液状物或は水を加えて造粒する。造粒は振持型、転動型、造心型、流動層型またはこれらの組合わされた型の装置により行われる。

粒子の大きさ（直径）としては、0.1〜1.5mm、好ましくは0.2〜1.0mmである。

このようにして得られた活性物質含有の個々の単位は、通常の方法により、複合単位製剤、即ち錠剤、カプセル剤、顆粒剤などに調製する。

（発明の効果）

本発明によって得られる活性物質含有の単位は、物理的強度が高く、錠剤などとした場合でも破壊されず殆んどそのまゝの形状を保ち、生体に投与された場合個々の単位に分離し、消化管内に広く分散する。そしてこのものは、水は浸透するが、消化管内において実質的に崩壊せず、活性物質を徐々に放出するので、持続化が達成できる。また、生体間のバラツキが非常に少く再現性に優れている。さらに、本発明の製剤は簡便かつ安全な製造法により、得ることができる。

つぎに、本発明製剤の活性物質の溶出性及び生体投与時の血漿中濃度についての試験並びにその結果を示す。

（1）溶出テスト

§溶出試験法：日本薬局方の溶出試験法第2法パドル法により、パドルの回転数150rpm、試験液として日本薬局方第1液（人工胃液）500ml、第2液（人工腸液）500ml 夫々を用いて、UV法又は液体クロマトグラフ法により試験した。資料はまず第1液中で1時間テストし、次いで第2液中で1時間テストした。

（i）UV法

試料として各実施例で得られた製剤を用い、YM-12617 50mgに対応する量を秤取し、上記溶出試験を行い、試験液をろ過し測定波長278nmで定量した。

（ii）高速液体クロマトグラフ法（HPLC法）。

試料として各実施例で得られた製剤を用い、YM-12617 1mgに対応する量を取り、上記溶出試験を行い、試験液をろ過し、下記の操作条件により定量した。

操作条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長275nm）

カラム：内径約4mm長さ約150mmのステンレス管に充填剤としてオクタデシルシリル化した約5 μ mのシリカゲル（例えばMuc100S15C18）を充填する。

カラム温度：約35℃

移動相：0.05%過塩素酸・アセトニトリル混液（7:3）

流量：毎分0.8〜1.5mlの一定流量

§試験結果

結果を第1表に示す

第 1 表

試料		溶出率(%)			備考
実施例	単位粒子中のYM-12617濃度	試験法	日局第1液(1時間)	日局第2液(1時間)	
1	1%	UV	49.6		溶出制御剤としてオキドラギット® L300-55を用いたもの
20	#	HPLC	50.3	57.6	
4	#	UV	45.6		
5	0.5	#	52.4	66.2	
24	#	HPLC	60.4	72.6	
6	#	UV	54.6		ステアリン酸マグネシウムを粒子中に含むもの。溶出制御剤は上記に同じ
8	1	UV	42.7		
9	#	#	29.2		
10	#	#	32.5		
11	0.5	#	30.9		溶出制御剤としてエチルセルロースを粒子中に含むもの
12	5	UV	42.7		
13	#	#	16.2	41.7	
23	#	#	19.0	61.0	溶出制御剤として水を使用したもの
14	2	UV	54.2		
15	5	#	37.5	90.6	
22	#	HPLC	38.0	91.0	
16	#	UV	40.9	94.6	
19	1	#	38.8	44.8	
21	#	HPLC	41.3	44.2	

(4)

特公平7-72129

8

* (i) 試料として実施例20で得られた錠剤と、対照として参考例1で得られた通常錠をYM-12617として1mg相当をクロスオーバー法により成人男子5名に経口投与し、各所定時間に採血し、下記方法で血漿中濃度を測定した。

(ii) 血漿中YM-12617の定量方法血漿1.5mlに内部標準物質の水溶液0.5ml(塩酸アモスラロール0.5μgを含む)を加えたのち、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液1mlを加え、酢酸エチル4mlで抽出した。酢酸エチル層を0.4M塩酸2.5mlで抽出した。塩酸層に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液2mlを加え、弱アルカリ性とし、酢酸エチル4mlで再抽出した。酢酸エチル層を減圧留去し、残渣に0.1MNaHCO₃ 0.05mlおよびダンシルクロライド(500μg)のアセトン溶液0.1mlを加え、35℃で120分間反応させた。反応液にエーテル4mlを加えたのち、有機層を水5mlで洗浄した。有機層はさらに0.2M塩酸5mlで洗浄した。有機層を留去し、残渣を下記の操作条件の移動相の混液0.05mlに溶解し全量を用いて次の操作条件の液体クロマトグラフ法により定量した。

20 溶解液の流量を1.4mlとしたさいのダンシル-YM-12617およびダンシル-アモスラロールの保持時間は、それぞれ8.1分、12.5分であった。

操作条件

検出器：螢光光度計(励起波長365nm, 螢光波長500nm)

カラム：内径約4mm, 長さ約250mmのステンレス管に充填剤として約5μmのシリカゲル(例えばクロソルプSI 100(Merck))を充填する。

カラム温度：約10℃

移動相：ベンゼン：メタノール(100:1)

30 流量：毎分1.2~1.9mlの一定流量

(iii) 結果を第2表、第3表及び第1図に示す。

(2) 経口投与による吸収テスト

(A)

第 2 表

(実施例20の錠剤をヒトにYM-12617として1mg相当を経口投与したさいの血漿中YM-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng・hr/ml)
N		9.9	17.0	21.0	24.1	18.6	15.3	16.2	12.3	8.1	7.7	6.3	292.6
K		11.4	25.8	18.4	30.0	25.5	25.0	24.2	16.4	15.3	10.1	8.7	415.8
T		N.D.	17.5	17.5	14.7	18.4	15.1	17.1	10.5	8.1	7.8	5.8	270.3
F		N.D.	5.3	28.0	27.7	23.7	15.4	20.4	10.7	7.5	5.7	3.7	255.7
S		N.D.	8.6	14.9	18.1	16.4	20.3	13.1	8.3	8.2	7.5	5.4	250.4
平均値		4.3	14.8	19.6	22.9	20.5	18.2	18.2	11.6	9.4	7.8	6.0	302.9
S.E.		2.6	3.6	1.9	2.9	1.7	2.0	1.9	1.3	1.5	0.7	0.8	29.1

N.D. : 検出不能, S.E. 標準誤差(以下同じ)

(5)

特公平7-72129

9

10

第 3 表

(参考例1の通常錠をヒトにYH-12617として1mg相当を経口投与し
たさいの血漿中YH-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng・hr/ml)
N		21.6	64.7	63.8	47.1	39.5	21.9	14.6	11.5	9.2	7.4	4.5	439.4
K		56.5	78.6	112.3	50.4	41.8	27.4	25.1	11.7	14.1	5.5	3.9	572.6
T		7.6	29.9	56.1	41.9	33.7	13.2	17.4	9.8	7.0	3.7	1.9	336.1
F		N.D.	24.4	47.2	42.8	28.7	21.7	15.1	10.4	6.3	5.5	2.4	331.2
S		N.D.	15.1	41.2	43.0	31.5	23.1	20.0	12.1	9.3	4.9	6.0	362.6
平均値		17.1	42.5	64.7	45.0	35.0	21.5	18.4	11.1	9.2	5.4	3.7	403.4
S.E.		10.6	12.3	12.7	1.6	2.5	2.3	1.9	0.4	1.4	0.6	0.7	45.4

第1図から明らかなように実施例20の錠剤投与の場合の
血中濃度パターンは良好で次の特徴を示した。

- a) $C_{max}:C_{min}$ の比が小さく持続性である。
b) 個体間の変動が小さい。

(B)

- (i) 試料として実施例21で得られた錠剤と、対照と*

*して参考例1で得られた通常錠をYH-12617として1mg相
当をクロスオーバー法により成人男子5名に経口投与
し、各所定時間に採血し、前記(A)(ii)の方法で血
漿中濃度を測定した。

(ii) 結果を第4表、第5表及び第2図に示す。

第 4 表

(実施例21の錠剤をヒトにYH-12617として1mg相当を経口投与した
さいの血漿中YH-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng・hr/ml)
H		N.D.	2.7	16.7	21.5	22.1	25.5	21.0	8.5	9.0	4.8	3.4	281.5
K		8.7	38.1	36.2	25.7	32.6	20.0	17.3	11.6	12.4	4.6	4.4	355.3
W		N.D.	N.D.	5.8	15.3	28.6	22.3	17.4	13.4	10.1	8.9	5.6	299.4
N		14.4	23.4	34.4	21.1	16.6	13.4	10.9	9.3	6.0	2.6	N.D.	232.9
EA		N.D.	17.8	29.4	27.8	19.4	27.8	18.5	18.7	10.8	5.1	1.5	345.4
平均値		4.6	16.4	24.5	22.3	23.9	21.8	17.6	12.3	9.7	5.2	3.0	302.9
S.E.		3.0	7.0	5.8	2.2	3.0	2.5	1.7	1.8	1.1	1.0	1.0	22.3

第 5 表

(参考例1の通常錠をヒトにYH-12617として1mg相当を経口投与し
たさいの血漿中YH-12617未変化体濃度(単位ng/ml))

被検者	時間	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	15.0	20.0	24.0	AUC (ng・hr/ml)
H		17.0	44.7	34.4	21.9	18.8	18.2	11.8	6.3	3.2	3.2	2.4	252.4
K		6.3	47.9	64.9	34.3	37.2	28.2	12.6	8.7	6.5	3.0	N.D.	358.2
W		N.D.	N.D.	20.4	28.8	23.7	20.8	21.6	7.8	6.0	3.0	1.6	257.2
N		15.1	51.5	54.8	45.5	48.7	35.1	18.0	8.2	9.9	4.5	3.3	438.9
EA		2.8	33.6	49.4	45.1	35.1	27.8	26.1	10.4	7.4	6.4	5.1	412.7
平均値		8.2	35.5	44.8	34.7	32.7	26.0	18.6	8.3	6.6	4.0	2.5	343.9
S.E.		3.4	9.4	7.8	4.7	5.3	3.0	2.7	0.7	1.1	0.7	0.9	38.6

第2図から明らかなように実施例21の錠剤投与の場合血
中濃度パターンは良好で次の特徴を示した。

- a) $C_{max}:C_{min}$ の比が小さく持続性である。
b) 個体間の変動が小さい。

(C)

- (i) 試料として実施例22で得られた錠剤及び実施例
23で得られたカプセル剤と、対照として参考例2で得ら
れた通常錠をYH-12617として1Cmc相当をクロスオーバ
ー法によりビーグル犬6頭に経口投与し、各所定時間経
過後に採血し、前記(A)(ii)の方法で血漿中濃度を

(5)

特公平7-72129

11

12

測定した。

(ii) 結果を第3図に示す。

第3図から明らかなように実施例22の錠剤投与実施例23のカプセル剤投与の場合の血中濃度パターンは良好で次の特徴を示した。

a) $C_{max}:C_{min}$ の比が小さい。

b) 個体間の変動が小さい。

(3) 活性物質含有単位(粒子)の物理的強度

実施例15と同一条件で別個に製した粒子を用い打錠時の圧力を変えて下記の処方で錠剤を製し、それらからの活性物質の溶出性を調べた。(定量はHPLC法)。結果を第6表に示す。

錠剤処方

粒 子	4.0mg
乳 糖	62.0
とうもろこしでんぷん	28.5
GM-Ca	5.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
	100 mg

第 6 表

打錠圧力	溶出率(%)	
	日局第1液	日局第2液
	(1時間)	(2時間)
2261kg/c㎡油圧・プレス	45.9	57.6
4522kg/c㎡油圧・プレス	45.9	56.4
2261kg/c㎡(単発打錠機)	46.6	62.6
粒子	41.7	57.1

上記結果から明らかなように圧力によって溶出挙動の変化は殆んど認められない。即ち上記の如き打錠圧には充分耐え(個々の粒子が破壊されない)、それによって一定の溶出率が保たれる。

(4) 溶出試験の攪拌強度と溶出性

(1)の溶出テストにおけるパドルの回転数を変化させて攪拌強度の溶出率に及ぼす影響を調べた。結果を第7表に示す(定量はU法によった)。

第 7 表

実施例No.	パドル回転数	溶出率(%)日局第1液, 1時間後			
		50rpm	100	150	200
1		42.1	45.7	45.4	45.3
19		36.0	36.3	36.4	39.6

第7表から明らかな如く、攪拌強度による溶出挙動の変化はなく、これは生体に投与した場合生体側の要因(胃腸管の運動)の影響を受けにくい製剤であることが判

る。

(5) 溶出特性の経時安定性

各実施例の製品を苛酷条件下に保存し、保存前と保存1ヶ月後に溶出テストを行った。テスト法は(1)と同様であり定量はU法で行った。

結果を第8表に示す。

第 8 表

試料(実施例No.)	溶出率 (%)	初期値 (%)	1ヶ月後の値(%)	
			50℃密封	40℃, 75%RH
4		45.6	45.5	—
11		32.9	37.1	34.2
12		42.0	43.8	42.7
15		39.5	37.5	29.6
16		38.7	36.9	30.8
23		18.4	21.7	19.2

上表から明らかな如く苛酷条件に保存しても溶出挙動の変化が非常に小さく、経時的にも安定な製剤であることが判る。

(6) 溶出再現性の良好さ

実施例4と同一条件で別個に3つの試料を作り溶出テストを行った(定量はU法で行った)。結果を第9表に示す。

第 9 表

試料	溶出率(%)	日局第1液(1時間)
実施例4		45.6
4-1		45.4
4-2		46.9
4-3		45.3

第9表から溶出再現性は良好と認められる。

(実施例)

実施例1.(活性物質含有単位の製造)

YM-12617 5gと結晶セルロース470gとを充分混合し、これにオイドラギット®L300-55 83.3g(固形分として25g)に水を加えて500gとしたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mmであった。

実施例2.~7.

実施例1と同様にして第10表の処方により活性物質含有単位を製造した。

(7)

特公平7-72129

13

第

10

表

14

処方(g)	実施例8	2	3	4	5	6*	7
YM-12617		5	5	5	2.5	2.5	1.25
結晶セルロース		445	395	482.5	472.5	472.5	473.75
オイドラギットL300-55(固形分)		165.6 (50)	333.3 (100)	41.7 (12.5)	83.3 (25)	83.3 (25)	83.3 (25)

* 遠心流動造粒機使用

実施例8.

YM-12617 5g, 結晶セルロース420g及びステアリン酸マグネシウム50gを充分混合し、これにオイドラギットL300-55 83.3g(固形分として25g)に水を加えて500gとしたものを加え、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mmであった。

実施例9.~11.

実施例8と同様にして第11表の処方により活性物質含有単位を製造した。

第 11 表

処方(g)	実施例8	9	10	11
YM-12617		5	5	2.5
結晶セルロース		460	445	462.5
ステアリン酸マグネシウム		10	25	10
オイドラギットL300-55(固形分)		83.3 (25)	83.3 (25)	83.3 (25)

実施例12.

YM-12617 20g, 結晶セルロース300g及びエチルセルロース85gを充分混合し、これにエタノール対水8:2の混合溶媒230gを加え高速撹拌造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

実施例13.

実施例12と同じ処方て超高速撹拌造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

実施例14.

YM-12617 10g, 結晶セルロース490gを充分混合し、これに水500gを加え高速撹拌造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

実施例15.~18.

実施例14と同様にして第12表の処方により活性物質含有単位を製造した。

10

第 12 表

処方(g)	実施例15	16	17	18
YM-12617	25	25	5.0	2.5
結晶セルロース	475	475 (遠心流動造粒機使用)	495	497.5

実施例19.

硬化ヒマシ油80gを熔融し、これにYM-12617 10gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30gとを分散させ、これをスプレーコンジューリングにより粉粒化する。得られた粉粒物60g(YM-12617として5g)と結晶セルロース440gとを充分混合し、これに水500gを加え、遠心流動造粒機で造粒した。粒径等前記に同じ。

実施例20. (複合単位製剤の製造)

実施例1で得られた粒子(活性物質含有単位)

20gに、乳糖44.9g, でんぷん20g, 結晶セルロース9.7g, CHC-Ca 5g, ステアリン酸マグネシウム0.5gを加え、通常の方法で錠剤を得た(1錠100.1mg中YM-12617 0.2mg含有)。

30

実施例21~23

実施例20と同様にして第13表の処方により複合単位製剤を製した。

第 13 表

処方等	21	22	23
使用粒子(活性物質含有単位)	実施例19で得られたもの(以下同じ)	実施例15 50g	実施例13 50g
乳糖	20g		
でんぷん	46.5	64.9	50
ステアリン酸マグネシウム	28	—	—
結晶セルロース	0.5	—	—
CHC-Ca	—	70	—
硬化油	—	10	—
	—	5	—

15

実施例№	21	22	23
処方等			
剤型	錠剤	錠剤	カプセル剤 [*]
製剤1ヶ当り重量	100mg	200mg	100mg

* 常法によりカプセル剤とした。

実施例24.

実施例5で得られた粒子40g、乳糖24g、結晶セルロース34.54g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12g及びとうもろこしでんぷん3gを混合し、これに10%とうもろこしでんぷん糊40gを加えて常法により造粒する。これに硬化油2.4gとステアリン酸カルシウム0.05gを加えて常法により打錠する（1錠120mg中YM-12617 0.2mg含有）。

実施例25

YM-12617 5gと結晶セルロース467.5gとを十分混合し、これにオイドラギット® L300-55 83.3g（固形分として2.5g）に水とPEG6000 2.5gを加えて500gとしたものを加え、高速撹拌造粒機で造粒した。得られた粒子は、球状であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mmであった。

参考例1~2

第14表の処方により常法によって単位成形物質を含まない通常の錠剤を製した。

(8)

特公平7-72129

16

*

第 14 表

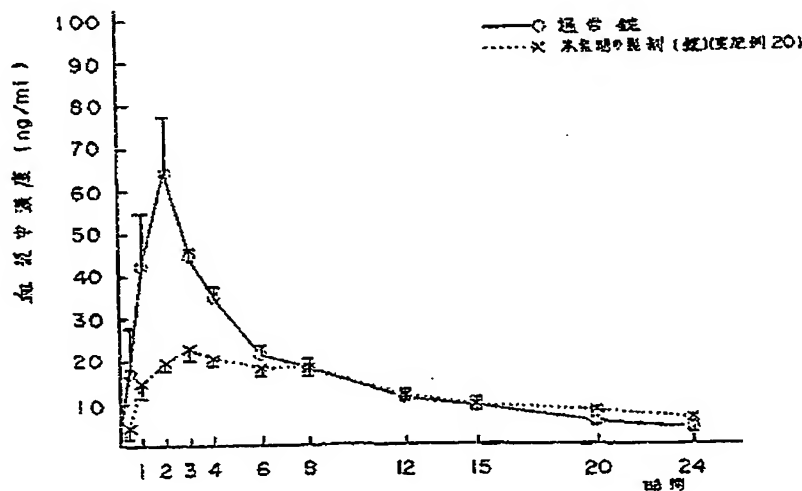
処方	参考例№	1	2*
YM-12617		0.2g	2.5g
乳糖		66.7	63.0
でんぷん		28.6	—
# (ペースト用)		3.5	—
ステアリン酸マグネシウム		1.0	1.0
とうもろこしでんぷん		—	30.0
# (ペースト用)		—	3.5
1錠当り重量		100mg	100mg

* 流動層造粒による

【図面の簡単な説明】

- ① 第1図および第2図は、本発明の持続放出性接合単位錠剤（錠剤）及び非持続性の通常錠をヒトに経口投与した場合における生理活性物質（YM-12617）の血漿中濃度の経時変化を示す。
- ② 第3図は、本発明の持続放出性接合単位錠剤（錠剤）およびカプセル剤）及び非持続性の通常錠をビーグル犬に経口投与した場合における生理活性物質（YM-12617）の血漿中の濃度の経時変化を示す。

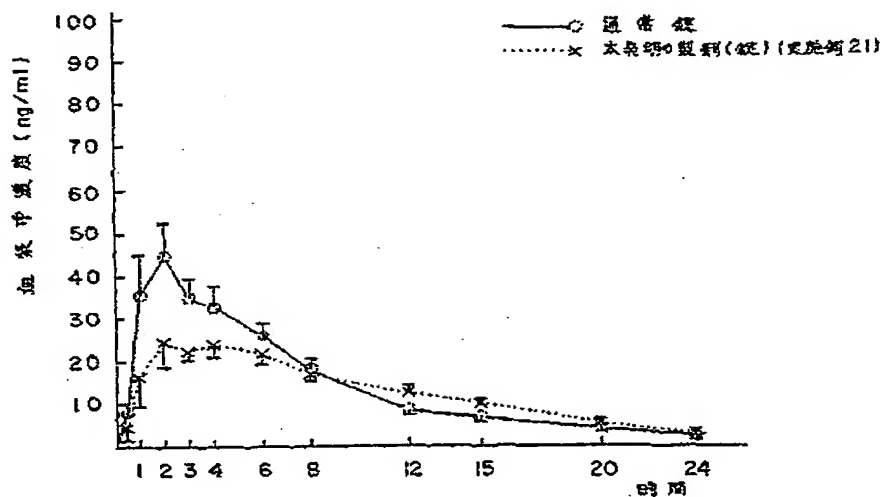
【第1図】



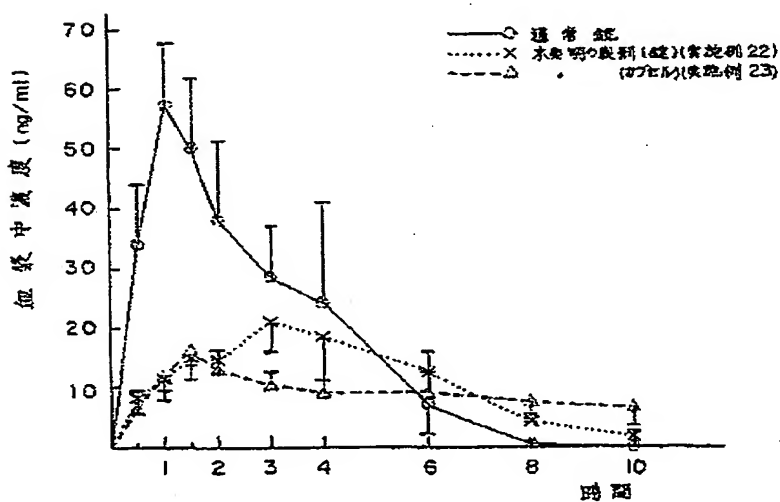
(9)

特公平7-72129

【第2図】



【第3図】



フロントページの続き

(72)発明者 有賀 政義
静岡県静岡市日出町1-7 シティスペース602号
(72)発明者 浜石 良晃
東京都板橋区高島平3-11-1-915

(72)発明者 樋口 三郎
埼玉県蓮田市大字椿山3-15-3

(10)

特公平7-72129

(56)参考文献 特開 昭59-199913 (J P, A)
特開 昭53-32111 (J P, A)
特開 昭50-131867 (J P, A)